



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**RAQUEL AMARAL DA SILVA GALDINO**

**A INFLUÊNCIA DO HORMÔNIO IRISINA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO FÍSICO  
NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**CAMPINA GRANDE  
2023**

RAQUEL AMARAL DA SILVA GALDINO

**A INFLUÊNCIA DO HORMÔNIO IRISINA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO FÍSICO  
NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo) apresentado ao Departamento do Curso de Educação Física da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de bacharel em Educação Física.

**Orientador:** Prof. Me. Diego Vinicius Duarte Cavalcante

**Coorientadora:** Ma. Steffany Larissa Galdino Galisa

**CAMPINA GRANDE  
2023**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G149i Galdino, Raquel Amaral da Silva.

A influência do hormônio irisina induzida pelo exercício físico na doença de Alzheimer [manuscrito]: uma revisão integrativa / Raquel Amaral da Silva Galdino. - 2023.

23 p.: il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Me. Diego Vinicius Duarte Cavalcante, Coordenação de Curso de Biologia - CCBS. "

"Coorientação: Profa. Ma. Steffany Larissa Galdino Galisa, Clínica Academia Escola de Educação Física - CCBS."

1. Doença de Alzheimer. 2. Atividade física. 3. Terapia não medicamentosa. 4. Saúde pública. I. Título

21. ed. CDD 616.831

RAQUEL AMARAL DA SILVA GALDINO

A INFLUÊNCIA DO HORMÔNIO IRISINA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO FÍSICO NA  
DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)  
apresentado ao Departamento do Curso  
Educação Física da Universidade Estadual  
da Paraíba, como requisito à obtenção do  
título de bacharel em Educação Física.

Aprovada em: 30/06/2023.

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Me. Diego Vinicius Duarte Cavalcante (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Esp. Anny Sionara Moura Lima Dantas  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Profa. Dra. Tais Feitosa da Silva  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

A Deus, ao meu esposo Emanuel, a minha mãe Telma, ao meu pai Manoel, ao meu irmão Mateus, a minha sobrinha Íris, a minha tia Marinete, as minhas amigas Luana e Quézia por todo incentivo, dedicação e amor, DEDICO.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma acordado com a diretriz PRISMA para a seleção dos artigos de estudo .....	12
---	----

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 –	Aplicação da estratégia PICO para a pergunta de pesquisa .....	11
Quadro 2 –	Principais estudos que compuseram a amostra final .....	12

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$\beta$ A	$\beta$ -amilóide
$\beta$ AO	Oligômero beta-amilóide.
AF	Atividade física
BHE	Barreira hematoencefálica
DA	Doença de Alzheimer
EF	Exercício físico
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular
FNDC5	Proteína 5 contendo domínio de fibronectina tipo III
LCR	Líquido cefalorraquidiano
OMS	Organização Mundial da Saúde



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO .....	9
2.1	Doença de Alzheimer .....	9
2.2	Irisina.....	10
2.3	Influência da Irisina induzida pelo exercício físico no cérebro do paciente com a doença de Alzheimer.....	10
3	METODOLOGIA.....	11
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	12
5	CONCLUSÃO.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21
	AGRADECIMENTOS .....	23

Raquel Amaral da Silva Galdino<sup>1</sup>

## **A INFLUÊNCIA DO HORMÔNIO IRISINA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO FÍSICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

### **THE INFLUENCE OF THE IRISIN HORMONE INDUCED BY PHYSICAL EXERCISE IN ALZHEIMER'S DISEASE: INTEGRATIVE REVIEW**

#### **RESUMO**

Com o aumento da expectativa de vida, proporcionalmente, as doenças da senilidade aumentaram. Dentre essas, a doença de Alzheimer (DA), que se tornou um problema de saúde pública e com isso, terapias têm sido exploradas para retardar, melhorar ou até mesmo mitigar a doença. O exercício físico (EF) tem-se mostrado uma estratégia em potencial para a terapia da DA, segundo estudos. O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa que possui o objetivo principal de elucidar de forma íntegra qual é a influência do hormônio Irisina induzida pelo EF na DA e esclarecer seus possíveis benefícios. Dessa forma, possibilitar o uso do hormônio como terapia não medicamentosa. Os resultados do compilado de estudos revelam que há potenciais efeitos neuroprotetores devido às ações antioxidantes de enzimas de reparação, citocinas pró-inflamatórias, desintegração de placas  $\beta$ -amilóide, fator este preponderante na DA. Além do achado, criou-se a hipótese em alguns estudos que a administração exógena de Irisina pode ser benéfico para os pacientes que não conseguem locomover-se. Entretanto, faz-se necessário mais estudos a fim de entender o mecanismo de sinalização para direcionar terapias com maior efetividade.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer; atividade física; terapia não medicamentosa; saúde pública.

#### **ABSTRACT**

With the increase in life expectancy, proportionally, the diseases of senility increase. Among these, Alzheimer's disease (AD), which has become a public health problem and with that, therapies have been explored to delay, improve or even alleviate the disease. Physical exercise (PE) has been shown to be a potential strategy for the treatment of AD, according to studies. This article is an integrative literature review whose main objective is to fully elucidate the influence of PE-induced Irisin hormones on AD and to clarify its possible benefits. Thus, allowing the use of hormones as non-drug therapy. The results of the compilation of studies reveal that there are potential neuroprotective effects due to the antioxidant actions of pro-inflammatory cytokine enzymes, disintegration of  $\beta$ -amyloid plaques, a preponderant factor in AD. In addition to this finding, it has been hypothesized in some studies that exogenous administration of Irisin may be beneficial for patients who cannot move. However, more studies are needed to understand the signaling mechanism to target therapies effectively.

**Keywords:** Alzheimer's disease; physical activity; non-drug therapy; public health.

---

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Educação física bacharelado na Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. E-mail: raquel.amaralds@gmail.com.

## 1 INTRODUÇÃO

Conceitua-se o exercício físico (EF) como perturbação da homeostase do organismo por meio da demanda energética, a qual reverbera em diversas adaptações fisiológicas em múltiplos sistemas do corpo humano.

Para Hipócrates, o pai da medicina, “o que é utilizado, desenvolve-se, o que não é, desgasta-se... se houver alguma deficiência de alimento e exercício, o corpo adoecerá”. De igual modo e um pouco além, o poeta romano Juvenal transcende ao afirmar sua máxima “*mens sana in corpore sano*” (mente sã em um corpo são), a qual associa um corpo saudável a uma mente saudável. Apesar do arcabouço literário empírico dos nossos filósofos e poetas e, há poucos séculos, científico, é possível identificar o comportamento sedentário como um fator exponencial na atualidade. Corrobora a Organização Mundial da Saúde (Genebra, 2020) em suas diretrizes que até 5 milhões de mortes anuais poderiam ser evitadas se a população mundial se tornasse fisicamente mais ativos.

De-Paula *et al.* (2012) define a doença de Alzheimer (DA) como uma doença neurodegenerativa crônica com mecanismos fisiopatológicos bem definidos, afetando principalmente o lobo temporal medial e estruturas neocorticais associativas. Equitativamente, Gualano e Tinucci (2011) correlata a inatividade física à incidência e agravo de um vasto número de doenças crônicas. Em contrapartida, o exercício físico possui diversos efeitos benéficos, entre esses, segundo Kamada *et al.* (2018), está o neuroprotetor na função cognitiva devido a redistribuição do fluxo sanguíneo cerebral, ação antioxidante de enzimas de reparação e citocinas pró-inflamatórias e degradação de placas amiloides, fator importante para a doença de Alzheimer (DA). Além de aumentar o metabolismo e a síntese de neurotransmissores.

Para elucidar de forma íntegra os benefícios do exercício físico na DA, é indubitável compreender os mecanismos moleculares e neurofisiológicos induzidos durante a prática. Para tanto, foi realizada a busca na literatura científica afim de esclarecer os potenciais efeitos da neuroplasticidade impelido pelo hormônio Irisina e seu papel terapêutico quando induzido pelo exercício físico. Dessa forma, possibilitar o uso da Irisina como terapia não medicamentosa para adiar, retardar e melhorar as deficiências associadas à doença.

Ainda de acordo com a OMS (2020), deve-se praticar pelo menos 150 a 300 minutos de atividade aeróbica moderada a vigorosa por semana para todos os adultos, incluindo quem vive com doenças crônicas ou incapacidade. Contudo, recomendou-se também a realização de exercícios de fortalecimento muscular pelo menos duas vezes por semana.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Doença de Alzheimer

Com o aumento da expectativa de vida, proporcionalmente, as doenças da senilidade aumentaram. Expõe Scheltens *et al.* (2016) que a doença de Alzheimer (DA) é um dos maiores desafios da saúde do século XXI e a principal causa de demência. Em um outro estudo de Scheltens *et al.* (2021) afirma que os dados mais recentes revelam que, até 2050, a incidência da demência irá duplicar na Europa e triplicar a nível mundial. Para DA, a estimativa é de ser 3 vezes superior quando baseada numa definição biológica.

Parihar e Hemnani (2003) explicam que a nível molecular, a doença é caracterizada por acúmulo extracelular do peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) em placas senis, aparecimento de emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFT) e déficit colinérgico. Sereniki e Vital (2008) complementa que em sua fisiopatologia, a DA é definida pela morte de neurônios e perda sináptica no córtex cerebral, no córtex entorrinal, no hipocampo e estriado ventral, as quais são áreas cerebrais encarregadas pelas funções cognitivas.

Na etiologia da DA, o fator genético é fortemente influenciado. Em consonância, Sereniki e Vital (2008) relata que cerca de 1/3 dos casos da DA possui um padrão de herança monogênica autossômica dominante. Em concordância com Smith (1999), os pacientes da DA possuem estatisticamente 50% de chance de ter filhos com a mesma neuropatologia.

## 2.2 Irisina

Relata Bostrom *et al.* (2012) um dos efeitos mais reconhecidos do exercício físico no músculo reconhecido pela literatura são mediados pelo coativador transcricional PGC1 $\alpha$ . A expressão de PGC1 $\alpha$  no músculo, a qual induz a biogênese mitocondrial, estimula um aumento na expressão de FNDC5 (do inglês, *fibronectin type III domain containing 5*), uma proteína de membrana que é clivada e secretada como um novo hormônio, a Irisina. Esta, por sua vez, foi preliminarmente descoberta em 2012 e assim chamada em referência à deusa grega mensageira “Íris”, segundo os mesmos autores.

A miocina Irisina quando induzida pelo EF ativa mudanças profundas no tecido adiposo subcutâneo, estimulando o escurecimento do tecido adiposo branco para o marrom e a expressão da sua proteína desacopladora UCP1 (do inglês, *uncoupling protein-1*) que regula o estresse oxidativo e atua na termogênese e, conseqüentemente, no gasto energético (CANNON e NEDERGAARD, 2004).

Em pesquisas recente, LIU *et al.* (2022) afirmam que a Irisina se trata de um fator muscular secretado pelo exercício, desempenha um papel extremamente importante na regulação do escurecimento da gordura, melhora o metabolismo hepático e sistêmico da glicose, mantém a homeostase musculoesquelética, promove o crescimento sináptico e inibe a progressão do câncer. Além disso, tal hormônio é capaz de proteger o hipocampo, região relacionada ao aprendizado e à memória, ao estimular a expressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*). Correlata Wrann *et al.* (2013) a descoberta que a expressão forçada de FNDC5 em neurônios corticais primários aumentou a expressão do BDNF.

## 2.3 Influência da Irisina induzida pelo exercício físico no cérebro do paciente com a doença de Alzheimer

Os estudos de Lourenço, *et al.* (2019) demonstram que os níveis de FNDC5/Irisina são reduzidos em cérebros e líquido cefalorraquidiano de humanos e camundongos com a doença de Alzheimer. Além disso, afirmou que a concentração cerebral e periférica de FNDC5/Irisina atenua as deficiências sinápticas e de memória. Alega Bostrom *et al.* (2012) que foi possível visualizar níveis plasmáticos de Irisina aumentados em efeitos agudos e crônicos do exercício físico.

A fim de entender o processo por qual a Irisina sinaliza o cérebro e intermedia os benefícios do EF, Lourenço *et al.* (2022) relatou que envolve a fosforilação

transitória de ERK (ativação), aumenta o BDNF extracelular e previne o estresse oxidativo induzido por  $\beta$ AO (oligômero beta-amilóide).

Em consonância com Baltokoski e Accardo (2021), o EF de resistência promove efeitos positivos na função cognitiva e na plasticidade geral do cérebro, pode inibir ou retardar o surgimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, através da liberação de miocina na corrente sanguínea por meio da atividade endócrina da contração das fibras musculares, ou seja, através do EF. O hormônio Irisina é uma miocina capaz de proteger o hipocampo, ao estimular a expressão de fatores neurotróficos, como o BDNF que está envolvido na neuroplasticidade, neurogênese, sobrevivência neuronal, sinaptogênese e cognição.

### 3 METODOLOGIA

Estudo de natureza bibliográfica foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura. Em concordância com Souza, Silva e Carvalho (2010), a revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

A busca de literatura foi realizada de forma eletrônica, a fim de responder à pergunta norteadora do estudo “Qual é a influência do hormônio Irisina induzida pelo exercício físico na doença de Alzheimer?” a qual foi definida de acordo com o acrônimo PICO conforme Santos *et al.* (2007) apresentado no quadro 1.

**Quadro 1** – Aplicação da estratégia PICO para a pergunta de pesquisa.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	população/ problema/ paciente	Pacientes da doença Alzheimer
I	Intervenção	Influência do hormônio Irisina
C	Comparador	Não se aplica
O	Desfecho (do inglês, <i>outcome</i> )	Proteção do cérebro impedindo que as toxinas responsáveis pela doença atinjam os neurônios e desenvolvam a doença neurodegenerativa

Fonte: Elaborado pela autora, 2023. Adaptado de Santos *et al.*, 2007.

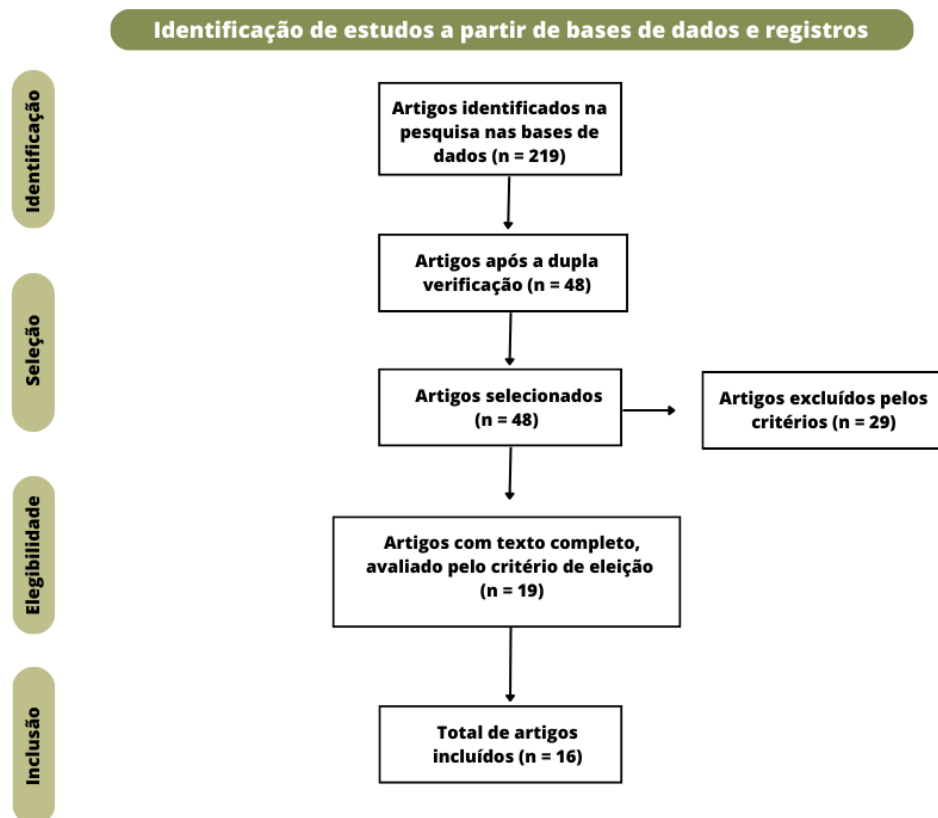
Para isso, foi utilizada a relevância do termo na literatura e os descritores em inglês cadastrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS, <http://desc.bvs.br/>): *irisin / physical exercise / alzheimer* e suas combinações nas bases eletrônicas: PubMed (*National Library of Medicine*), Cochrane Library e Science Direct, nos quais foram evidenciados os artigos das bases de dados após aplicação dos critérios. Foram incluídos artigos disponíveis livremente na íntegra, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados nos últimos 5 (cinco) anos, todos os que possuem a temática e suas combinações, foram aceitos todo e qualquer tipo de trabalho. Dessarte, excluídos artigos que não abordaram a temática em específico e os duplicados entre as bases de dados.

Preliminarmente, foram encontrados 37 artigos no PubMed, 181 no Science Direct e 1 no Cochrane, totalizando 219. Após aplicação dos critérios de inclusão, 167 foram excluídos, sendo destes, 2 duplicados entre as bases. Após a leitura dos

resumos, 19 artigos foram potencialmente elegíveis para a inclusão. Com a leitura dos artigos na íntegra, foram incluídos no artigo de revisão 16 estudos.

A estratégia de seleção dos artigos ocorreu por meio do método PRISMA que está apresentado na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma acordado com a diretriz PRISMA para a seleção dos artigos do estudo.



Fonte: Elaborado pela autora, 2023. Adaptado de Moher *et al.*, 2009.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 16 artigos para a discussão. No Quadro 2 é apresentado o panorama geral dos estudos analisados de acordo com autores, ano de publicação, objetivos, natureza do estudo e conclusões.

**Quadro 2** – Principais estudos que compuseram a amostra final.

Autores/Ano	Objetivos	Tipo de estudo	Conclusões
JIN, Yunho <i>et al.</i> 2018.	Investigar por meio da literatura se a Irisina produzida pelo exercício físico possui o potencial de retardar ou prevenir a	Artigo de revisão	O exercício e a Irisina foram associados no aumento dos níveis de BDNF, dos neurônios do hipocampo e diminuição do acúmulo de $\beta$ -amilóide, que é a

	progressão da doença de Alzheimer (DA) em humanos.		característica predominante da patologia da DA.
DE FREITAS, Guilherme B.; LOURENCO, Mychael V.; DE FELICE, Fernanda G. 2020.	Apresentar evidências recentes que mostram os efeitos positivos do exercício físico no cérebro e, ainda, as ações neuroprotetoras da Irisina.	Artigo de revisão	Realizou-se a busca dos efeitos benéficos induzidos pela FNDC5/irisina no exercício físico, bem como uma compreensão mais aprofundada da complexa paisagem representada pelas ações pleiotrópicas do exercício. Concluem que o desenvolvimento e o teste de intervenções farmacológicas que mimetizam, pelo menos em parte, as ações pró-cognitivas do exercício físico seria fundamental para reduzir a prevalência da doença de Alzheimer e traria ainda mais benefícios para a saúde daqueles pacientes que não podem mais se exercitar devido às condições de saúde ou locomotoras.
LOURENCO, Mychael V. <i>et al.</i> 2019.	Investigar o FNDC5/ níveis de Irisina no cérebro e líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com doença de Alzheimer e em modelos de camundongo com DA. Testar a hipótese que FNDC5/Irisina induzida pelo exercício físico pode ser um mediador benéfico sobre a plasticidade sináptica e memória em modelos de DA. Sendo assim uma intervenção terapêutica em potencial para a DA.	Artigo original	Os resultados demonstram que os níveis de FNDC5/Irisina são reduzidos em cérebros e LCR humanos com DA e em camundongos com DA. A concentração cerebral e periférica de FNDC5/Irisina atenua as deficiências sinápticas e de memória. O reforço dos níveis cerebrais de FNDC5/Irisina, farmacologicamente ou por meio de exercícios, pode constituir uma nova estratégia terapêutica para proteger e/ou reparar a função da sinapse e prevenir o declínio cognitivo no kit de ensaio ADSorbent (ELISA).
DI LIEGRO, Carlo Maria <i>et al.</i> 2019.	Discutir os mecanismos potenciais subjacentes aos efeitos da atividade física na saúde do cérebro, com foco em hormônios, neurotrofinas e neurotransmissores, cuja liberação é modulada pela atividade física, bem como nas vias intra e extracelulares que regulam a expressão de alguns dos genes envolvidos.	Artigo de revisão	O exercício habitual possui uma variedade de benefícios tanto na periferia do corpo quanto no cérebro, pode apresentar uma intervenção não farmacológica para retardar os efeitos do envelhecimento fisiológico e neurodegeneração patológica que ocorre em doenças como o Alzheimer. Entretanto, ainda não há prescrições de exercícios específicos para maximizar os efeitos positivos da atividade física na cognição, pois os sujeitos e marcadores dos estudos mostrados são muito

			informativos e se baseiam em roedores. Apesar de que, foi analisado que tanto exercícios aeróbicos quanto anaeróbicos induzem o aumento dos fatores circulantes (insulina 1, IGH-1) e neurotrofinas (como o BDNF) que têm um efeito no cérebro.
MAAK, Steffen <i>et al.</i> 2021.	Examinar criticamente o conhecimento atual, suas discrepâncias sobre a Irisina e sua transmembrana precursora FNDC5 induzidas pelo exercício e injetáveis, além de delinear possíveis soluções para resolver as ambiguidades existentes na biologia de ambos.	Artigo de revisão	Muitos estudos que correlacionam os níveis plasmáticos de Irisina com condições fisiológicas têm sido questionados por usarem ensaios falhos para a concentração de Irisina. No entanto, experimentos que alteram os níveis de Irisina por injeção de Irisina recombinante ou por nocaute de gene são mais promissores. Descobertas recentes sugeriram papéis potenciais da Irisina na remodelação óssea e no cérebro, com efeitos potencialmente relacionados à doença de Alzheimer. Além disso, algumas questões importantes levantadas na descoberta inicial da Irisina, como o papel do códon de início mutante do FNDC5 humano e o mecanismo de clivagem do ectodomínio, permanecem sem resposta.
LIU, Shiqiang <i>et al.</i> 2022.	Resumir as publicações atualizadas sobre a Irisina a fim de compreender os mecanismos da Irisina e fornecer pistas para a aplicação clínica da Irisina em doenças.	Artigo de revisão	A Irisina, como um fator muscular secretado pelo exercício, desempenha um papel extremamente importante na regulação do escurecimento da gordura, melhorando o metabolismo hepático e sistêmico da glicose, mantendo a homeostase musculoesquelética, promovendo o crescimento sináptico e inibindo a progressão do câncer. Em relação aos pacientes com lesão cerebral, a expressão de Irisina foi diminuída. A suplementação exógena de r-Irisina protege significativamente os nervos e melhora a memória e a função cognitiva. Assim, a Irisina pode ser usada como um alvo potencial para o tratamento de acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, Alzheimer e outras lesões cerebrais.



<p>JODEIRI FARSHBAF, Mohammad; ALVIÑA, Karina. 2021.</p>	<p>Apresentar descobertas recentes sobre os múltiplos efeitos da Irisina na função neural, incluindo vias de sinalização e mecanismos envolvidos. Também discutir como o exercício pode influenciar positivamente a função cerebral e a saúde mental por meio do “eixo músculo-esquelético-cérebro”.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Evidenciou-se uma sólida conexão funcional induzida pelo exercício entre os músculos esqueléticos e o cérebro, tendo o FND5/Irisina como um provável mediador. As múltiplas ações endócrinas da Irisina no SNC destacam a importância dessa miocina circulante na neuroproteção contra diferentes lesões e insultos, incluindo distúrbios neurodegenerativos. O conhecimento atual no campo indica fortemente que a Irisina (e possivelmente outras miocinas) pode ser considerada e explorada como um biomarcador de envelhecimento não saudável e neurodegeneração.</p>
<p>CHEN, Kang; WANG, Kun; WANG, Tianhui. 2022.</p>	<p>Analisar as características clássicas da doença de Alzheimer e da fisiologia da Irisina antes de discutir o possível mecanismo pelo qual a Irisina protege contra o Alzheimer em termos de seus efeitos relacionados à biologia molecular e celular.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>A Irisina pode aumentar a função cognitiva ao promover a produção de BDNF, mitigar o Alzheimer ao reduzir a deposição de proteína <math>\beta</math>-amiloide, reduzir a neuroinflamação ao inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e também proteger contra o Alzheimer ao ativar a via de sinalização Akt/ERK1/2 para inibir o estresse oxidativo ou melhorar a doença cardiovascular. O mecanismo da Irisina injetável facilita o desenvolvimento e o teste de medicamentos para o tratamento ou prevenção do Alzheimer, além de benefícios físicos adicionais para os pacientes que não podem mais se exercitar devido a condições de saúde ou locomotoras.</p>
<p>KIM, Oh Yoen; SONG, Juhyun. 2018.</p>	<p>Investigar na literatura os papéis da Irisina em relação à doença de Alzheimer e destacar a Irisina como terapia importante.</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>A Irisina está envolvida na modulação de vários fatores de risco da doença de Alzheimer, incluindo resistência à insulina, neurogênese prejudicada, estresse oxidativo e desequilíbrio de fatores neurotróficos. Após investigar na literatura, foi possível destacar três pontos sobre o potencial papel terapêutico da Irisina na doença. Primeiro, a Irisina aumenta a produção de BDNF, o que poderia subsequentemente levar a uma melhora cognitiva e a uma redução da disfunção sináptica na</p>

			<p>DA. Em segundo lugar, a Irisina poderia potencializar a neurogênese e proteger contra danos neuronais na DA. Finalmente, a Irisina pode ter um papel na regulação da resistência à insulina e na homeostase da glicose na DA.</p>
ZHOU, Xin <i>et al.</i> 2019.	<p>Investigar na literatura as funções do FNDC5/ Irisina e o seu papel na proteção cardiovascular e recuperação intracerebral da plasticidade sináptica.</p>	Artigo de revisão	<p>Demonstrou-se que a miocina FNDC5/Irisina induzida por exercício é protetora contra danos cardiovasculares pós evento isquêmico, melhora a função dos neurônios de pacientes com doença de Alzheimer e tem sido implicada na regulação de macrófagos e adipócitos. No entanto, o efeito de FNDC5/Irisina no cérebro é especialmente desconhecido, pois o cérebro é um espaço imunologicamente privilegiado protegido pela barreira hematoencefálica (BHE). Dessa forma, o FNDC5/Irisina provavelmente atravessa a BHE para desempenhar um papel diretamente no sistema nervoso central. Apesar dos avanços, ainda existem muitas facetas inexploradas em relação aos seus mecanismos exatos de ação.</p>
RODY, Tayna; DE AMORIM, Julia A.; DE FELICE, Fernanda G. 2022.	<p>Revisar os mecanismos moleculares subjacentes às ações neuroprotetoras do exercício que o tornam uma estratégia preventiva e interventiva potencial contra o declínio cognitivo na doença de Alzheimer. Para isso, o papel do FNDC5/Irisina foi evidenciado como uma miocina associada a efeitos neuroprotetores na doença.</p>	Artigo de revisão	<p>Evidenciou estudos que apontam para o exercício físico como uma relevante estratégia preventiva e interventiva contra o declínio cognitivo na doença de Alzheimer. Entretanto, mais estudos são necessários para investigar quais são as vias de sinalização das exercinas, proporcionando uma compreensão mais profunda dos efeitos neuroprotetores do exercício físico.</p>
TARI, Atefe R. <i>et al.</i> 2019.	<p>Investigar os potenciais mediadores sistêmicos da neuroproteção induzida pelo exercício. Houve concentração no corpo de pesquisa translacional no campo, integrando conhecimentos de nível molecular, modelos animais, estudos clínicos e epidemiológicos.</p>	Artigo de revisão	<p>A redução dos fatores de risco relacionados ao estilo de vida parece ser uma das opções mais promissoras para reduzir a prevalência de demência. Em particular, devido à evidência epidemiológica convincente que associa atividade física (AF) com risco reduzido de Alzheimer, pesquisas recentes adotaram um foco de intervenção multidomínio</p>

			que inclui AF ao lado de investigações mecanistas. Dados promissores em animais e humanos indicam que atingir o ambiente circulatório sistêmico pode ser uma estratégia potencial para prevenir a neurodegeneração e a demência.
LOURENCO, Mychael V. <i>et al.</i> 2022.	Auferir informações no estudo realizado sobre as ações neuroprotetoras da Irisina.	Artigo original	O estudo demonstrou que a sinalização da Irisina envolve a fosforilação transitória de ERK (ativação), aumenta o BDNF extracelular e previne o estresse oxidativo induzido por A $\beta$ O. Coletivamente, essas observações expandem nosso conhecimento de como a Irisina sinaliza no cérebro e medeia as propriedades benéficas do exercício físico. Os resultados sugerem ainda que a expressão de FNDC5 no hipocampo pode se correlacionar inversamente com a neuropatologia ligada à doença de Alzheimer. A investigação dos níveis de mRNA de FNDC5 na coorte humana permitiu focar na produção local de FNDC5/Irisina no hipocampo e, assim, evitar possíveis fatores de confusão relacionados à permeabilidade da barreira hematoencefálica à Irisina periférica ou à depuração local da Irisina.
JACHIM, Sarah K. <i>et al.</i> 2020.	O Dr. Mattson dá prosseguimento aos seus trabalhos para intervenções energéticas baseadas em escolhas de estilo de vida, não em regimes farmacológicos, que combatem os próprios pilares do envelhecimento e, por sua vez, impedem as doenças e deficiências que comprometem a saúde humana. Nesse compilado, forneceu uma base científica robusta de várias iniciativas importantes para entender melhor os efeitos e a escalabilidade de intervenções como alimentação com restrição de tempo, jejum intermitente e prática de exercícios.	Artigo de opinião	Dr. Mattson e seus colegas demonstraram por meio de estudos que há efeitos significativos do exercício de resistência na estrutura e função do cérebro e forneceram informações importantes sobre os mediadores dos efeitos do exercício, incluindo um conjunto diversificado de fatores circulantes. Esse conhecimento fundamental pode ser aplicado para ajudar a otimizar o estilo de vida e as abordagens farmacológicas para melhorar a saúde cognitiva e mental ao longo da vida. Em uma sociedade digital pós-industrial que enfrenta o envelhecimento populacional e uma epidemia de obesidade, estratégias para promover a atividade física são de suma importância.

WANG, Kexin <i>et al.</i> 2018.	Investigar se o astrócito é um participante ativo que medeia os efeitos neuroprotetores da Irisina e explorar os possíveis mecanismos subjacentes.	Artigo original	Neste estudo implicou-se que, a neuroproteção da Irisina foi mediada pelo bloqueio da liberação de IL-1 $\beta$ e IL-6 do astrócito, em vez de sua ação direta nos neurônios. Os resultados também sugerem que a via de sinalização NF $\kappa$ B desempenha um papel importante na regulação da Irisina em astrócitos expostos a $\beta$ -amilóide. Ao revelar um papel importante dos astrócitos na patogênese ( $\beta$ A) da doença de Alzheimer (DA), os estudos também forneceram novas evidências para a ideia de que a Irisina pode ser um composto promissor para o tratamento da DA e diabetes Mellitus.
ZHANG, Yingjin; ZHANG, Xuchang; LIN, Shijun. 2022.	O estudo teve por objetivo esquadrihar na literatura como maximizar a secreção de Irisina através do exercício, para melhor proteger o sistema nervoso, melhorar o prognóstico de doenças neurológicas e prevenir.	Artigo de revisão	A Irisina secretada pelo músculo esquelético induzida pelo exercício, é afetada por fatores como frequência do exercício, modo de exercício e intensidade do exercício. Evidenciou-se que os exercícios de resistência promovem a secreção efetiva da Irisina. Entretanto, a regulação da secreção do hormônio fica à mercê da idade, sexo, estado metabólico e varia entre as populações.

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Segundo os resultados encontrados e análises realizadas por este estudo, o exercício físico (EF) apresenta-se benéfico além do corpo periférico, mas também como um mecanismo neuroprotetor contra a doença de Alzheimer (DA). A miocina estudada, por nome Irisina, foi descoberta inicialmente pelos seus efeitos no tecido adiposo (Bostrom, *et al.* 2012) e posteriormente, seus efeitos que perpassam a BHE (barreira hematoencefálica) do cérebro.

O estudo Di Liegro *et al.* (2019) ressaltam que os benefícios do EF não se limitam apenas à periferia do corpo como também no cérebro e, pode servir de intervenção não farmacológica para retardar os efeitos do envelhecimento fisiológico e neurodegeneração patológica como no caso da doença de Alzheimer. O EF é uma estratégia em potencial para prevenção e tratamento contra o declínio cognitivo da DA (RODY, DE AMORIM e DE FELICE, 2022).

LOURENÇO *et al.* (2019) afirmam que os níveis de FNDC5/Irisina são reduzidos em cérebros e líquido cefalorraquidiano de pacientes humanos com DA e camundongos com DA. No mesmo estudo, também se alega que a concentração periférica e cerebral de FNDC5/Irisina mitiga as deficiências sinápticas e de memórias.

Nos estudos de Freitas, Lourenço e Felice (2020); Liu, *et al.* (2022); Lourenço, *et al.* (2019) e Chen, Wang e Wang (2022) afirmam que as ações pró-cognitivas da Irisina por administração exógena, não induzida pelo exercício físico, necessitam ser testadas, pois podem reduzir a prevalência da DA, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral e outras lesões cerebrais em pacientes que não possuem condições de exercitar-se ou locomover-se. Dessa forma, pode surgir uma nova estratégia terapêutica em potencial para a neuroproteção.

MAHALAKSHMI, B. *et al.* (2020) correlatam os efeitos neuroprotetores do exercício físico no cérebro e em pacientes com Alzheimer retarda o aparecimento dos sintomas neuropsiquiátricos, melhora a cognição e memória. Na sintomatologia, a demência é um fator e, segundo o estudo de Tari *et al.* (2019), a prevalência deste sintoma está atrelada ao estilo de vida e, quando saudável, pode reduzi-lo.

Lourenço *et al.* (2022) sugerem que a expressão de FNDC5 no hipocampo pode se correlacionar inversamente com a neuropatologia ligada à DA. Uma vez que o EF e a Irisina estão interligados aos níveis de BDNF, dos neurônios do hipocampo e diminuição da placa  $\beta$ A (JIN *et al.*, 2018). Chen, Wang e Wang (2022) e Mahalakshmi *et al.* (2022) correlatam que a Irisina pode aumentar a produção de BDNF. Ademais, reduzir a deposição de  $\beta$ A, minimizar a neuroinflamação e ativar a via e sinalização Akt/ERK1/2 para inibir o estresse oxidativo e assim, mitigar o Alzheimer.

FARSHBAF e ALVIÑA, (2021) relatam que as múltiplas ações endócrinas da Irisina no sistema nervoso central revelam a relevância dela na neuroproteção. A Irisina (e outras miocinas), por sua vez, pode ser considerada como um biomarcador do envelhecimento patológico e neurodegeneração. Em contraponto, Maak *et al.* 2021. criticam os meios de obtenção dos níveis plasmáticos da Irisina em estudos. Todavia, afirmam que os experimentos que alteram os níveis de Irisina por injeção da Irisina recombinante ou por nocaute de gene são os mais auspiciosos.

A Irisina participa de papéis importantes na modulação da resistência à insulina, estresse oxidativo e desequilíbrio de fatores neurotróficos, os quais são fatores de risco determinantes para a DA. Além disso, pode potencializar a neurogênese e proteger de danos neuronais da doença (KIM e SONG, 2018). LIU, Shiqiang *et al.* 2022. relatam que em pacientes com lesão cerebral a expressão da Irisina foi diminuída.

Atesta Zhou *et al.* (2019) que o FNDC5/Irisina provavelmente atravessa a BHE do cérebro para desempenhar um papel direto no sistema nervoso central. Portanto, neste momento foi necessário estudos para entender os mecanismos exatos de ação. Em um estudo posterior, Lourenço *et al.* (2022) investigaram os níveis de mRNA de FNDC5 na coorte humana e direcionou o foco na produção local de FNDC5/Irisina no hipocampo para evitar confusão em relação à permeabilidade da BHE à Irisina periférica ou acrisolamento local da Irisina. Dessa forma, foi possível observar o modo como a Irisina sinaliza no cérebro e medeia os benefícios do EF.

No estudo de Wang *et al.* (2018) sugere que a via de sinalização NF  $\kappa$  B desempenha um papel importante na regulação da Irisina em astrócitos expostos a  $\beta$ A. A exposição dos neurônios do hipocampo a  $\beta$ A causou redução significativa na viabilidade celular, e o efeito tóxico não foi reduzido significativamente pela coadministração de Irisina. No entanto, o meio condicionado com astrócitos pré-tratado com Irisina por 12 horas protegeu os neurônios da toxicidade de  $\beta$ A. No mesmo estudo, revelou também que a Irisina pode atenuar a liberação de IL-6 e IL-1  $\beta$  de astrócitos cultivados e diminuir o nível de expressão de COX-2 e fosforilação de AKT.

Tari *et al.* (2019) observam que atingir o ambiente circulatório pode ser uma ótima tática para prevenir a neurodegeneração e demência. Pela natureza multissistêmica que EF alcança, ele tem sido considerado uma intervenção promissora. Por outro lado, Mahalakshmi *et al.* (2020) alega que o exercício físico não deve ser aplicado como único tratamento, mas como terapia complementar para a DA.

Di Liegro *et al.* (2019) corrobora que ainda não há prescrições de exercícios específicos para maximizar os efeitos neuroprotetores por escassez de estudos a respeito. Entretanto, os autores analisaram que exercícios aeróbicos e anaeróbicos estimulam o aumento de fatores circulantes e neurotrofinas.

Não obstante, o estudo de Zhang, Zhang e Lin (2022) avançou nas respostas para as prescrições e evidenciam que os exercícios de resistência promovem uma efetiva secreção de Irisina. Apesar do achado, é preciso atentar-se, pois a regulação do hormônio depende da idade, sexo, estado metabólico e população.

JACHIM, Sarah K. *et al.* 2020. enaltecem os estudos do Dr. Mattson, neurocientista, se identifica como defensor e modelo de estilo de vida fisicamente ativos para mimetizar a prevalência da DA e distúrbios relacionados.

Em consideração aos resultados coletados da amostra, notou-se que há outras doenças neurodegenerativas crônicas com sintomatologia semelhante à DA que poderiam beneficiar-se dos efeitos da Irisina no cérebro. Para isso, é recomendado novos estudos que averiguem tais impactos.

Por fim, é possível afirmar no presente estudo revisional que a literatura científica corrobora os efeitos benéficos da miocina Irisina induzida pelo exercício físico em pacientes com a DA. Contudo, há limitações, pois devido o método de seleção de estudos livres na íntegra, a amostra dos incluídos se apresentou pequena, dando um panorama menos robusto. Diante do exposto, é importante que os próximos estudos sejam filtrados os livres e pagos também. Ainda, é mister a sugestão dentro deste campo de estudo que explorem a prescrição de exercícios, assim como a intensidade, tipo e quantidade recomendada para que se alcance e induza estes mecanismos de forma eficaz no cérebro do paciente com DA.

## 5 CONCLUSÃO

A prática de exercícios físicos pode prevenir, tratar e melhorar inúmeras condições, especialmente, as doenças de saúde pública como a doença de Alzheimer que, até o presente momento, não possui um tratamento único que possa erradicá-la por completo. Entretanto, esse estudo corroborou que o exercício físico é um potencial meio terapêutico e necessita ser explorado.

Além disso, foi evidenciado que a inatividade física também aumenta o risco de doenças neurodegenerativas crônicas. Portanto, é de fundamental importância que todos busquem ter um estilo de vida fisicamente mais ativo para que seja possível desfrutar dos efeitos benéficos oferecidos pelo EF. É por meio da prática de EF que alcança a longevidade com autonomia.

Por fim, embora as bases científicas possuam um vultoso conjunto de estudos sobre os efeitos do EF em doenças neurodegenerativas, ainda há muitas questões a serem respondidas. Dentre elas, a forma de sinalização dos mecanismos induzidos pelo exercício e métodos laboratoriais padrões ouros para uma maior confiabilidade dos resultados. Deste modo, faz-se necessário o aperfeiçoamento destes para as pesquisas futuras.

## REFERÊNCIAS

- BALTOKOSKI, Kenderly Camila; DE MELO ACCARDO, Camila. A influência da irisina na memória em pacientes com doença de Alzheimer: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 32, p. e8644-e8644, 2021.
- CANNON, Barbara; NEDERGAARD, J. A. N. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiological reviews**, 2004.
- CHEN, Kang; WANG, Kun; WANG, Tianhui. Protective effect of irisin against Alzheimer's disease. **Frontiers in Psychiatry**, p. 2129, 2022.
- SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.
- DE FREITAS, Guilherme B.; LOURENCO, Mychael V.; DE FELICE, Fernanda G. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v.
- DI LIEGRO, Carlo Maria *et al.* Physical activity and brain health. **Genes**, v. 10, n. 9, p. 720, 2019.155, n. 6, p. 602-611, 2020.
- DE-PAULA, VJ.; RADANOVIC, M.; DINIZ, BS.; FORLENZA, OV. Alzheimer's disease. **Subcell Biochem.** 2012; 65:329-52.
- EUFRÁSIO, José Jefferson Gomes; JÚNIOR, Moaldecir Freire Domingos; DA SILVA, Luiz Arthur Nunes. MENDES, Maria Isabel Brandão de Souza. Mens Sana in Corpore Sano: saberes e práticas educativas sobre corpo e saúde. Porto Alegre: Sulina, 2007. **Pensar a Prática**, v. 17, n. 3, 2014.
- JACHIM, Sarah K. *et al.* Harnessing the effects of endurance exercise to optimize cognitive health: fundamental insights from Dr. Mark P. Mattson. **Ageing research reviews**, v. 64, p. 101147, 2020.
- JIN, Yunho *et al.* Molecular and functional interaction of the myokine irisin with physical exercise and Alzheimer's disease. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 3229, 2018.
- JODEIRI FARSHBAF, Mohammad; ALVIÑA, Karina. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 13, p. 649929, 2021.
- KAMADA, Márcio *et al.* Correlação entre exercício físico e qualidade de vida em pacientes com doença de Alzheimer. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 2, p. 119-122, 2018.
- KIM, Oh Yoen; SONG, Juhyun. The role of irisin in Alzheimer's disease. **Journal of clinical medicine**, v. 7, n. 11, p. 407, 2018.

LIU, Shiqiang et al. Role of irisin in physiology and pathology. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 2022.

LOURENCO, Mychael V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nature medicine**, v. 25, n. 1, p. 165-175, 2019.

LOURENCO, Mychael V. et al. Irisin stimulates protective signaling pathways in rat hippocampal neurons. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 16, 2022.

MAAK, Steffen et al. Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. **Endocrine reviews**, v. 42, n. 4, p. 436-456, 2021.

MAHALAKSHMI, B. et al. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 16, p. 5895, 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

PARIHAR, M. S.; HEMNANI, Taruna. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. **Journal of clinical neuroscience**, v. 11, n. 5, p. 456-467, 2004.

RUEGSEGGER, Gregory N.; BOOTH, Frank W. Health benefits of exercise. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 8, n. 7, p. a029694, 2018.

RODY, Tayna; DE AMORIM, Julia A.; DE FELICE, Fernanda G. The emerging neuroprotective roles of exerkines in Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 965190, 2022.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucioli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 15, p. 508-511, 2007.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, 2008.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SCHELTENS, Philip et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 388, n. 10043, p. 505-517, 2016.



SCHELTENS, Philip et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

SMITH, MAC. Doença de Alzheimer. **Rev Bras Psiquiatr.** 1999;21(Suppl 2):3-7.

TARI, Atefe R. et al. Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated?. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 62, n. 2, p. 94-101, 2019.

THOMPSON, Dylan et al. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. **Physiological reviews**, 2012.

WANG, Kexin et al. Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes. **Mediators of inflammation**, v. 2018, 2018.

World Health Organization. **WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour**. Geneva: WHO; 2020.

ZHANG, Yingjin; ZHANG, Xuchang; LIN, Shijun. Irisin: A bridge between exercise and neurological diseases. **Heliyon**, p. e12352, 2022.

ZHOU, Xin et al. Exercise-induced myokine FNDC5/irisin functions in cardiovascular protection and intracerebral retrieval of synaptic plasticity. **Cell & bioscience**, v. 9, p. 1-4, 2019.

## AGRADECIMENTOS

Toda a minha gratidão a Deus por sua infinita misericórdia e graça que me sustentou todos os dias até aqui, me concedeu sabedoria, discernimento, força, oportunidade de crescimento e me mostrou que Seus propósitos são maiores e melhores do que os meus. A Ele, toda honra, glória e louvor.

Agradeço de forma especial a toda minha família que me apoiou e foi comigo nos dias difíceis e também naqueles dias em que duvidei da minha capacidade. A eles, todo meu mais puro amor.

Agradeço aos meus amigos de vida e curso por todo apoio, respeito e momentos de descontração. A eles, minha lealdade.

Agradeço ao meu orientador Prof. Me. Diego e minha coorientadora Ma. Steffany por toda paciência, compreensão, amizade, cuidado em todo o processo de produção do trabalho e por todas as sugestões de melhoria dadas. A eles, meu respeito.

Agradeço a banca escolhida por aceitarem o convite e por vossas colaborações. A elas, minha admiração.